

Massives inoperables hepatozelluläres Karzinom bei einem Hund behandelt mittels intensitätsmodulierter Strahlentherapie

M. Toyloy*¹, N. Tresch*¹, K. Raetz², M. Dennler³, M. Körner¹, V. Meier^{1,4}, C. Rohrer Bley¹

¹Abteilung Radio-Onkologie, Departement für Kleintiere, Vetsuisse Fakultät Universität Zürich, Schweiz; ²Bessy's Kleintierklinik, Eichwatt 3, 8105 Watt/Regensdorf, Schweiz; ³Klinik für bildgebende Diagnostik, Vetsuisse Fakultät Universität Zürich, Schweiz; ⁴Physik-Institut, Universität Zürich, Schweiz

Zusammenfassung

Dieser Fallbericht beschreibt eine 12-jährige weiblich-kastrierte Mischlingshündin, die aufgrund eines grossen, inoperablen hepatozellulären Karzinoms überwiesen wurde. Eine Computertomographie (CT) bestätigte die bereits zuvor ultrasonographisch und laparoskopisch erhobenen Befunde einer grossen, lobulierten, unscharf begrenzten Masse links und zentral in der Leber. Durch mehrere Biopsien konnte die Diagnose eines hepatozellulären Karzinoms gestellt werden. Aufgrund der Lokalisation in mehreren Leberlappen sowie der Nähe zur *Vena cava caudalis* war eine chirurgische Exzision nicht möglich. Der Hund wurde mittels Strahlentherapie mit einem 6MV Linearbeschleuniger mit 5×6 Gy, Totaldosis 30 Gy, behandelt. Bei den Nachuntersuchungen drei und zwölf Monate nach Ende der Strahlentherapie zeigten die CT-Bilder des Abdomens eine partielle Remission des Tumors mit einer Reduktion des Tumolvolumens um 61% bzw. 90%. Die Hündin hat heute, zwei Jahre nach Ende der Bestrahlung, ein normales Allgemeinbefinden und die Leberwerte liegen im Normalbereich.

Schlüsselwörter: canine, Leber, Neoplasie, IMRT, HCC

Massive unresectable hepatocellular carcinoma in a dog treated with intensity-modulated radiation therapy

This case report describes a 12-year-old female spayed mixed-breed dog referred for treatment of a large, inoperable hepatocellular carcinoma. A computed tomography (CT) scan confirmed the previous ultrasonographic and laparoscopic findings of a large, lobulated, poorly defined mass on the left and central aspect of the liver. Multiple biopsies confirmed the diagnosis of hepatocellular carcinoma. Due to the large extent of the tumor, the vascular association to the *Vena cava caudalis* and the associated high risk of intraoperative bleeding, a resection of the mass was refrained from and a radiotherapeutic treatment was chosen. The dog underwent radiation therapy (RT) with a 6MV linear accelerator with 5×6 Gy, total dose 30 Gy. In the follow up examinations three months and one year after therapy, the dog presented in normal condition and had normal Alanine-amino-transferase (ALT) and alkaline phosphatase (AP). The tumor size measured in the CT-examinations decreased by 61% and 90%, respectively. Two years after radiation therapy the dog has a normal general condition and liver enzymes are within the normal limits.

Key words: canine, liver, neoplasia, IMRT, HCC

<https://doi.org/10.17236/sat00311>

Eingereicht: 21.09.2020
Angenommen: 26.05.2021

*Both authors contributed equally to this manuscript

Einleitung

Primäre Lebertumoren sind beim Hund selten und machen weniger als 1,5% aller Tumoren aus.^{4,18} Bei 77% der primären Lebertumoren handelt es sich um hepatozelluläre Karzinome (HCC). Die häufigste morphologische Form ist die massive (53–83%), gefolgt von der nodulären (16–25%) und der diffusen Form (bis zu 19%).¹⁷ Massive hepatozelluläre Karzinome treten in über zwei Drittel der

Fälle im linken lateralen Leberlappen auf und metastasieren selten.^{10,18} Rund 75% der Hunde mit primären Lebertumoren zeigen Symptome. Diese sind meist auf den von der Neoplasie verursachten Masseneffekt zurückzuführen und oft unspezifisch, wie zum Beispiel Inappetenz, Gewichtsverlust, Apathie, Erbrechen, Polydipsie, Polyurie und Aszites. Nur selten zeigen diese Patienten Symptome im Zusammenhang mit systemischen Auswirkungen der Erkrankung bedingt durch eine Leberinsuffizienz.

Massives inoperables
hepatozelluläres
Karzinom bei einem Hund
behandelt mittels
intensitätsmodulierter
Strahlentherapie

M. Toyloy, N. Tresch et al.

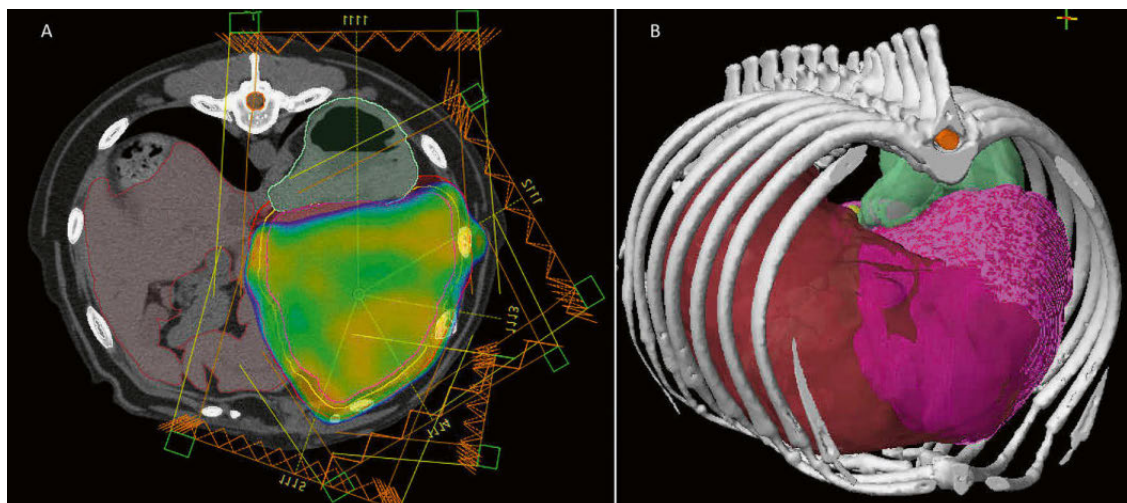


Abbildung 1: A: Transversale Computertomographie (CT)-Aufnahme des kranialen Abdomens einer Mischlingshündin zur Bestrahlungs-Planung eines hepatozellulären Karzinoms: Das Tumolvolumen ist in pink dargestellt, die mögliche mikroskopische Infiltration in gelb, das Planungszielvolumen in rot, der Magen in pastellgrün, das Rückenmark in orange und die Leber braun. Die Strahlendosis ist in Farbe im Color-wash-Modus dargestellt (Hochdosisbereich, 95% Isodosis). B: 3D Rekonstruktion des kranialen Abdomens mit den in A beschriebenen Volumina.

Die Therapie der Wahl bei massiven HCC ist die chirurgische Exzision des betroffenen Leberlappens. Sowohl bei einer vollständigen als auch bei incompletter Exzision ist die Prognose ausgezeichnet: mittlere Überlebenszeiten bei Hunden mit vollständig exzidiertem massivem HCC sind mit über 1460 Tagen beschrieben.^{10,13} Diffuse und noduläre Formen haben aufgrund der fehlenden Resektionsmöglichkeit und der erhöhten Metastasierungstendenz eine meist sehr vorsichtige bis schlechte Prognose.¹⁸

Weitere Therapieoptionen wie Chemotherapie, Chemoembolisation und Strahlentherapie sind bei hepatozellulären Karzinomen wenig untersucht.^{15,21} In der Humanmedizin ist alternativ die strahlentherapeutische Behandlung zur Kontrolle von HCC beschrieben.^{1,7} In der Veterinärmedizin ist eine kleine Fallserie von 6 Hunden mit Karzinomen als wirksam und verträglich beschrieben worden. Das dabei verwendete konventionell geplante, palliative Behandlungsprotokoll führte bei fünf der sechs Hunde zu einem partiellen Tumorrückgang und einer mittleren Überlebenszeit von 567 Tagen.¹⁴

Mit diesem Fallbericht möchten wir zeigen, dass die Strahlentherapie als mögliche Therapie bei einem inoperablen hepatozellulären Karzinom in Betracht gezogen werden kann.

Fallbericht

Eine 12-jährige kastrierte Mischlingshündin (28 kg) wurde im März 2019 wegen eines bereits diagnostizierten hepatozellulären Karzinoms an die Abteilung für Ra-

dio-Onkologie der Vetsuisse-Fakultät der Universität Zürich überwiesen. Die Hündin wurde einen Monat zuvor beim Privattierarzt wegen Schwäche, Anorexie und Gewichtsverlust (-2 kg) vorgestellt und der Tumor wurde durch eine Biopsie bestätigt. Bei der klinischen Untersuchung war die Hündin munter und aufmerksam und die Vitalparameter waren in der Norm. Die Abdomenpalpation war ebenfalls normal und die restliche klinische Untersuchung war unauffällig.

Erste Blutuntersuchungen zeigten mittelgradige erhöhte ALT, hochgradige erhöhte AP und geringgradige erhöhte γ -Glutamyl-transferase (GGT) (Abb. 2–4). Die restlichen Werte der Blutchemie lagen in der Norm. Die Hämatologie zeigte eine geringgradige, normochrome, normozytäre Anämie (Hämatokrit 33,6%, Referenzwerte 37,3–61,7%). Der Ultraschall des Abdomens zeigte eine diffuse Hepatopathie und eine geringgradige Hepatomegalie und hyperechogene Veränderungen kompatibel mit Mineralisationen. Die Zytologie der Leber zeigte zahlreiche Mastzellen mit möglicher Diagnose Mastzelltumormetastasen, die zytologische Untersuchung der Milz war unauffällig. Eine Laparoskopie mit dem Ziel einer eindeutigen Diagnose wurde beim Privattierarzt durchgeführt. Laparoskopisch konnte ein veränderter linker Leberlappen festgestellt werden, worauf eine Coeliotomie für eine Exzision der Umfangsvermehrung gemacht wurde (Abb. 5). Aufgrund des grossen Ausmasses der Veränderung und der Lage nahe der *Vena cava caudalis* wurde auf eine Resektion verzichtet und mehrere Biopsien entnommen. Die Resultate zeigten ein hepatozelluläres Karzinom, eine Hypoperfusion der Portalvene und eine geringgradige nicht-degenerative Vakuolenhepatopathie vom Glykogenotyp mit

multifokalen Lipogranulomen und extramedullärer Hämatoopoese (Abb. 6).

Die Hündin war bereits peroral mit Ursodeoxycholsäure 10 mg/kg SID (Ursochol, Zambon Switzerland Ltd), S-Adenosyl-L-Methionin 15 mg/kg SID (Denosyl/Denamarin Advanced, Nutramax Laboratories Inc., Edgewood Maryland, USA) und Metamizol 15 mg/kg BID (Minalgin 500 mg, Streuli Pharma, Schweiz) vorbehandelt worden.

In der Computertomographie (CT)-Untersuchung wurde festgestellt, dass sich eine grosse (11 × 9,5 × 11,3 cm, H × B × L) unregelmässig geformte, lobulierte Raumforderung im linken, lateralen Leberlappen ausdehnte (Abb. 7). Im Vergleich zum Gewebe der anderen Leberlappen wies die Masse vor der Kontrastmittelinjektion eine leicht verminderte Attenuierung auf (Masse: 55,4 ± 18 HU; Leber: 67,5 ± 16 HU). Nach der Kontrastmittelinjektion reicherte die Masse in der venös-an-

Massives inoperables hepatozelluläres Karzinom bei einem Hund behandelt mittels intensitätsmodulierter Strahlentherapie

M. Toyloy, N. Tresch et al.

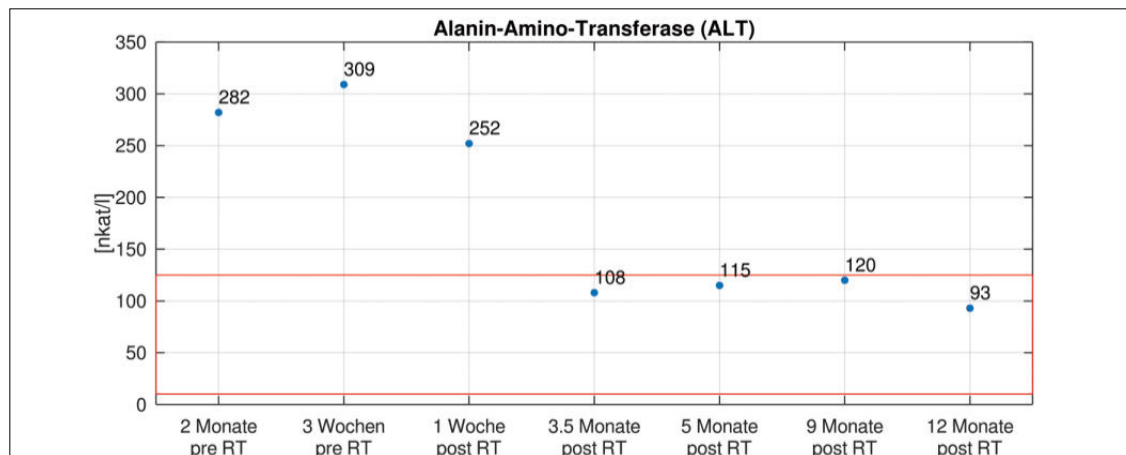


Abbildung 2: Alanin-Amino-Transferase (ALT) Werte von der ersten Blutuntersuchung einer Mischlingshündin 2 Monate vor der Bestrahlung eines hepatozellulären Karzinoms bis zur letzten Nachkontrolle 12 Monate nach Ende der Strahlentherapie. Die Referenzwerte (rot umrandet) liegen bei 10–125 nkat/l. Es lässt sich eine deutliche Reduktion und Normalisierung der Werte im Laufe der Zeit erkennen.

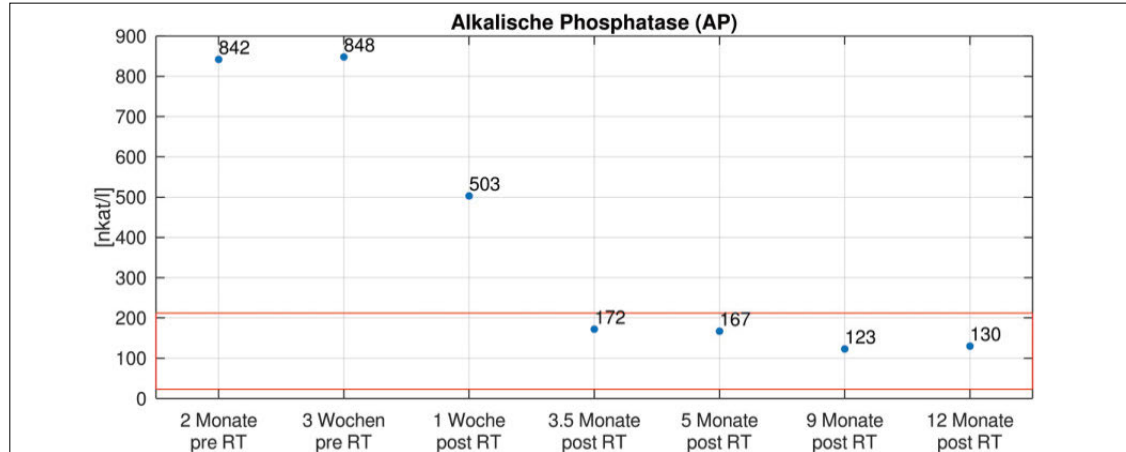


Abbildung 3: Alkalische Phosphatase (AP) von der ersten Blutuntersuchung einer Mischlingshündin 2 Monate vor der Bestrahlung eines hepatozellulären Karzinoms bis zur letzten Nachkontrolle 12 Monate nach Ende der Strahlentherapie. Die Referenzwerte (rot umrandet) liegen bei 23–212 nkat/l.

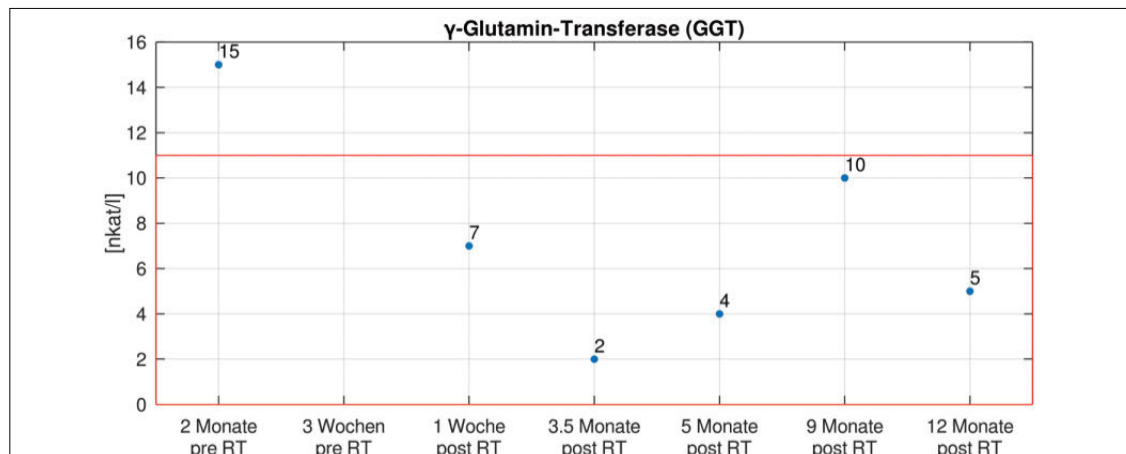
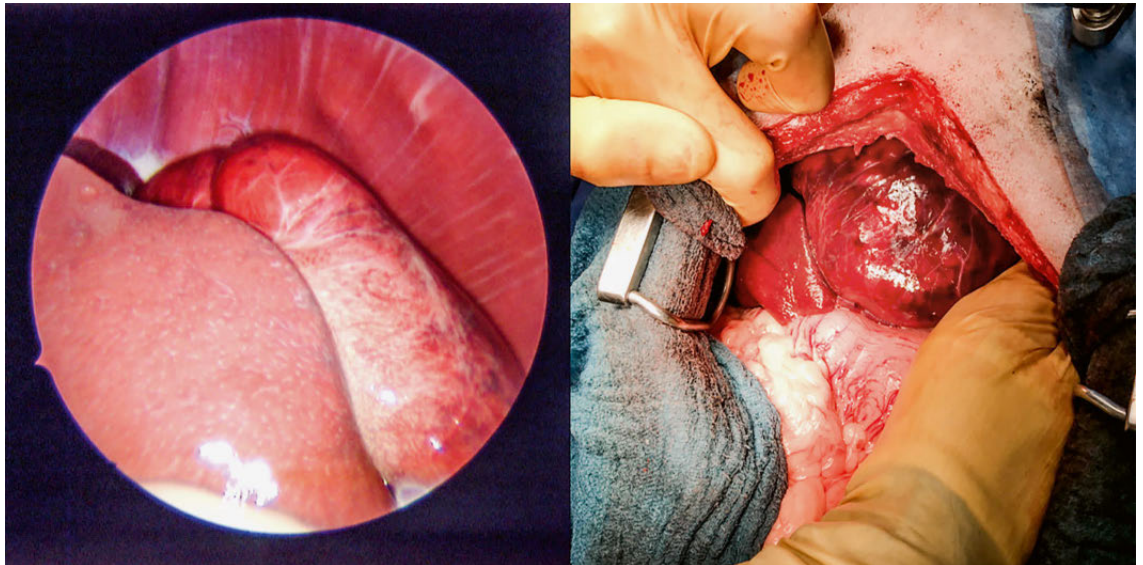


Abbildung 4: γ-Glutamin-Transferase (GGT) von der ersten Blutuntersuchung einer Mischlingshündin 2 Monate vor der Bestrahlung bis zur letzten Nachkontrolle 12 Monate nach Ende der Strahlentherapie. Die Referenzwerte (rot umrandet) liegen unter 10–11 nkat/l.

Massives inoperables
hepatozelluläres
Karzinom bei einem Hund
behandelt mittels
intensitätsmodulierter
Strahlentherapie

M. Toyloy, N. Tresch et al.

Abbildung 5: Intraoperative Bilder, die während der Laparoskopie und Coeliotomie einer Mischlingshündin mit hepatozellulärem Karzinom aufgenommen wurden.



giographischen Phase mehr Kontrastmittel an als das übrige Lebergewebe (Masse: $196,3 \pm 21$ HU; Leber: $112,9 \pm 18$ HU), um in der Equilibriumphase mit einer sehr ähnlichen Anreicherung die Abgrenzbarkeit wieder zu verlieren (Masse: $12,9 \pm 21$ HU; Leber: $117,8 \pm 18$ HU). Die unscharfe Definition der medialen Kontur erschwerte die Abgrenzbarkeit gegenüber dem Hilus. Noduläre Läsionen mit vergleichbarem Kontrastverhalten zeichneten sich im linken medialen und im rechten lateralen Leberlappen ab. In der venös-angiographischen Phase störte eine unscharf abgegrenzte Zone reduzierter

Attenuierung ($98,9 \pm 17$ HU) die normale Architektur des Lebergewebes ventral der Ampulla der *Vena cava caudalis*. Die Zone unterschied sich in den anderen Phasen nicht vom übrigen Lebergewebe.

Ein kleiner Cholelith, eine noduläre Splenopathie, eine geringgradige Lymphadenomegalie und Nierenzysten stellten Zufallsbefunde ohne klinische Relevanz dar. Aufgrund der grossen Ausdehnung der Veränderung, der Gefässassoziation und des damit verbundenen hohen Risikos für intraoperative Blutungen wurde von einer Resektion der Masse abgesehen und eine strahlentherapeutische Behandlung gewählt.

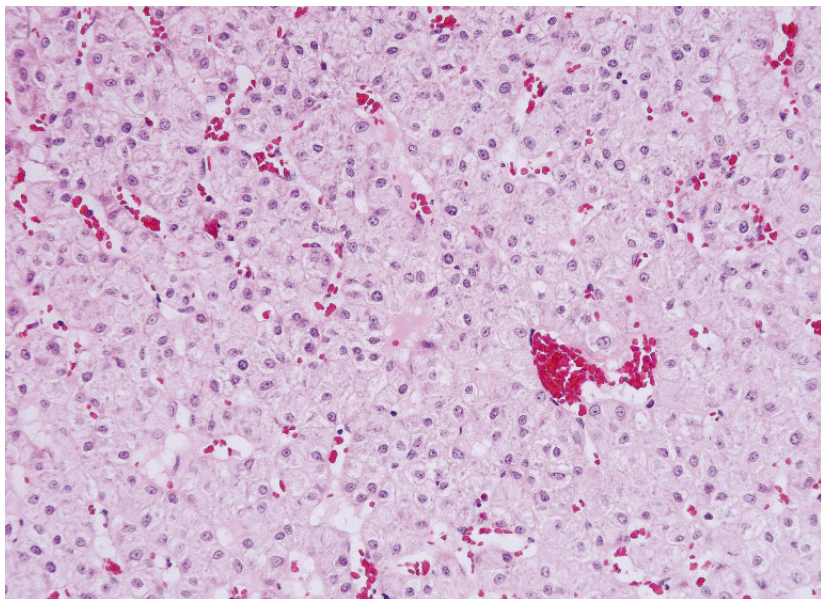


Abbildung 6: Histologisches Präparat des hepatozellulären Karzinoms. Zu sehen sind die hepatozellulären Stränge, teilweise erkennbare rosettenförmig angeordnete Zellen sowie dilatierte Portalvenen. Dieses Bild wurde freundlicherweise zur Verfügung gestellt vom Animal Health Diagnostic Center, Cornell University, College of Veterinary Medicine.

Die Bestrahlung wurde mit einem 6 MV-Linearbeschleuniger durchgeführt, der mit einem 120-Multilamellen-Kollimator ausgestattet ist. Den gesetzlichen Vorgaben und Routineverfahren in unserer Klinik wurde der Behandlungsplan mit einem Octavius®-Phantom (PTW Freiburg, Deutschland) durch einen Medizinphysiker dosimetrisch überprüft und genehmigt. Der Hund wurde fünf Mal im Abstand von drei bis vier Tagen behandelt. Die Fraktionsgrösse betrug 6 Gy bei einer Totaldosis von 30 Gy. Die dynamische intensitätsmodulierte Bestrahlung wurde mit fünf Behandlungsfeldern durchgeführt (0° , 160° , 210° , 260° , 300°). Zur Verifizierung der Positionierung wurde vor jeder Behandlung eine Bildgebung (image-guidance radiation therapy, IGRT) mit orthogonalen kV-kV-Röntgenaufnahmen und einem kV-Kegelstrahl-CT (cone-beam computed tomography, CBCT) durchgeführt.

Bereits vor der Strahlentherapie zeigte die Hündin Hyporexie. Während der Zeit der strahlentherapeutischen Behandlung zeigte die Hündin zusätzlich auch Nausea. Die Patientin wurde symptomatisch mit Maropitant

2 mg/kg p. o. SID (Cerenia 60 mg, Zoetis Schweiz GmbH, Schweiz) behandelt.

Eine Woche nach Ende der Strahlentherapie zeigte die Hündin einen reduzierten Allgemeinzustand, Hyporexie sowie Meläna und Vomitus. Die Blutuntersuchungen zeigten eine Reduktion des Hämatokrits (24,7%, Referenzwerte 37,3–61,7%) sowie eine geringgradige Thrombozytose (540 G/l, Referenzwerte 148–484 G/l). Die restlichen hämatologischen Werte lagen im normalen Bereich. Die GGT lag im normalen Bereich und die AP und die ALT waren leichtgradig erhöht, wichen aber deutlich weniger von den Normalwerten ab als vor der Strahlentherapie (Abb. 2–4). Die Hündin wurde stationär für zwei Tage und eine Nacht aufgenommen und symptomatisch aufgrund des Verdachts auf gastrointestinale Blutungen behandelt. Sie wurde mit Ringer-Lactat Infusion 2ml/kg i.v. (nach Hartmann B. Braun Vet Care, Deutschland), Maropitant 0,5 mg/kg i. v. SID (Cerenia, Zoetis Schweiz GmbH, Schweiz), Omeprazol 1 mg/kg i. v. (Esomeprazol, Nexium Grünenthal Pharma AG, Schweiz), Metamizol 20 mg/kg p. o. TID (Minalgin Streuli Pharma AG, Schweiz), Probiotika p. o. SID (Promax, Arovet AG, Schweiz) sowie S-Adenosyl-L-Methionin 15 mg/kg SID (Denosyl/Denamarin Advanced, Nutramax Laboratories Inc., Edgewood Maryland, USA) behandelt.

Drei Wochen nach Ende der Strahlentherapie hatte sich der Allgemeinzustand der Hündin deutlich verbessert und sie hatte 1 kg zugenommen.

Drei Monate nach Ende der Strahlentherapie wurde erneut eine Blutkontrolle sowie eine CT-Untersuchung zur Kontrolle der Veränderungen im Abdomen und Untersuchung auf pulmonäre Metastasen durchgeführt (Abb. 7). Die Hündin war bei gutem Allgemeinzustand und wurde weiter peroral mit Ursodeoxycholsäure 10 mg/kg SID (Ursochol, Zambon Switzerland Ltd), S-Adenosyl-L-Methionin 15 mg/kg SID (Denosyl/Denamarin Advanced, Nutramax Laboratories Inc., Edgewood Maryland, USA) behandelt. Die Blutwerte hatten sich komplett normalisiert. Der Tumor in der Leber war deutlich kleiner: in der Volumenmessung konnte eine Reduktion um 61% im Vergleich zum Zustand vor der Strahlentherapie festgestellt werden. Dies entspricht gemäss RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) Kriterien einer partiellen Remission.² Der Gastrointestinaltrakt und die Lunge waren normal.

Neun Monate nach Ende der Strahlentherapie ging es der Hündin gemäss Besitzerin vom Allgemeinzustand her sehr gut und die klinische Allgemeinuntersuchung sowie die beim Privattierarzt gemessenen Leberwerte waren unauffällig.

Rund 12 Monate nach Ende der Strahlentherapie war das Allgemeinbefinden unverändert gut und als späte Nebenwirkung der Strahlentherapie wurde einzig eine leichtgradige Leukotrichie kosto-abdominal links festgestellt (Grad 1).⁸ Der Patient wurde weiterhin mit der beschriebenen Dosis S-Adenosyl-L-Methionin behandelt. Alle Blutwerte lagen in der Norm (Abb. 2–4). Eine erneute CT-Untersuchung von Abdomen, Thorax und Kopf wurde durchgeführt. Der Gastrointestinaltrakt und die Lungen wurden als unauffällig befundet. Eine Studie des Kopfes wurde wegen einer kleinen Umfangsvermehrung der Gingiva der rechten Maxilla durchgeführt und zeigte keine Anzeichen von Knochendestruktion in diesem Bereich. Die Histologie der Umfangsvermehrung ergab ein akantomatöses Ameloblastom, das chirurgisch und mit kompletten histologischen Rändern entfernt wurde. Die CT-Volumenmessung des HCC ergab eine Tumolvolumenreduktion um 90% des Tumors im Vergleich zum Zustand vor der Strahlentherapie, d.h. eine weitere Reduktion verglichen mit der letzten Kontrolle 3-Monate nach Ende der Strahlentherapie. Achtzehn Monate nach Ende der Strahlentherapie geht es der Hündin klinisch unverändert gut.

Diskussion

Die chirurgische Therapie mittels Lobektomie ist die Behandlung der Wahl bei massiven, nicht metastasierten hepatozellulären Karzinomen, aber auch eine strahlentherapeutische Behandlung der Neoplasie kann wie im hier beschriebenen Fall zu einer guten klinischen Remission des HCC führen.^{10,14} Eine chirurgische Behandlung ist bei sehr ausgedehnten, rechtsseitigen Tumoren oder solche mit Wachstum um die grossen Gefässe jedoch teils nicht möglich. Liptak et al. haben gezeigt, dass Hunde mit massiven, nicht metastasierten HCC nach Lobektomie signifikant länger leben als solche ohne chirurgische Behandlung.¹⁰ Die mediane Überlebenszeit für die Gruppe der Patienten mit vollständiger und unvollständiger Exzision betrug mehr als vier Jahre im Vergleich zur Gruppe ohne Chirurgie, in der die mediane Überlebenszeit 270 Tage betrug. Einer der Faktoren, der signifikant mit einer schlechteren Prognose assoziiert war, war die Lokalisation des Tumors im rechten Leberlappen. Bei diesen Fällen wurde eine mediane Überlebenszeit von 365 Tagen im Vergleich zu über vier Jahren für Neoplasien im linken Leberlappen beschrieben. Dieser prognostische Unterschied war aber auf die erhöhte intraoperative Sterberate bei rechtseitigen Lebertumoren zurückzuführen. Wurden nur Hunde verglichen, welche den Eingriff als solches überlebten, verschwand der numerische Unterschied in der Überlebenszeit im Zusammenhang mit der Tumorklassifikation. Eine Komplikationsrate von 28,6% und eine intraoperative Mortalitätsrate von 4,8% wurden beschrieben. Die Mortalitätsrate wurde mit der Resektion

Massives inoperables hepatozelluläres Karzinom bei einem Hund behandelt mittels intensitätsmodulierter Strahlentherapie

M. Toyloy, N. Tresch et al.

Massives inoperables
hepatozelluläres
Karzinom bei einem Hund
behandelt mittels
intensitätsmodulierter
Strahlentherapie

M. Toyloy, N. Tresch et al.

von rechtsseitigen Lebertumoren in Verbindung gebracht, da die *Vena cava caudalis* mit dem rechten Leberlappen und insbesondere mit dem *Lobus caudatus* verbunden ist.¹⁰ Eine andere Studie beschreibt eine kürzere Überlebenszeit bei Hunden mit inkomplett rezezierten massiven HCC (765 Tage) im Vergleich zu solchen, bei denen die Neoplasie komplett entfernt werden konnte (>1836 Tage).¹³

Wie auch im hier beschriebenen Fall liegt sehr häufig eine erhöhte Aktivität der Leberenzyme vor, wobei die

AP in mehr als 89% der Fälle verändert ist. Die ALT ist in mehr als 80% der Fälle und die AST in über 56% der Patienten erhöht.^{10,17} Erhöhte ALT- und AST-Werte wurden als prognostisch negative Faktoren beschrieben, da diese möglicherweise auf eine schwerere Leberzellverletzung als Folge einer grossen Tumorgrösse oder eines aggressiveren biologischen Verhaltens mit schneller Grössenzunahme zurückzuführen ist.¹⁰ Die Leberfunktionsparameter wie Bilirubin, Albumin und Glukose sind weniger häufig verändert, obwohl bisweilen eine Hypoglykämie auf ein paraneoplastisches Syndrom zu-

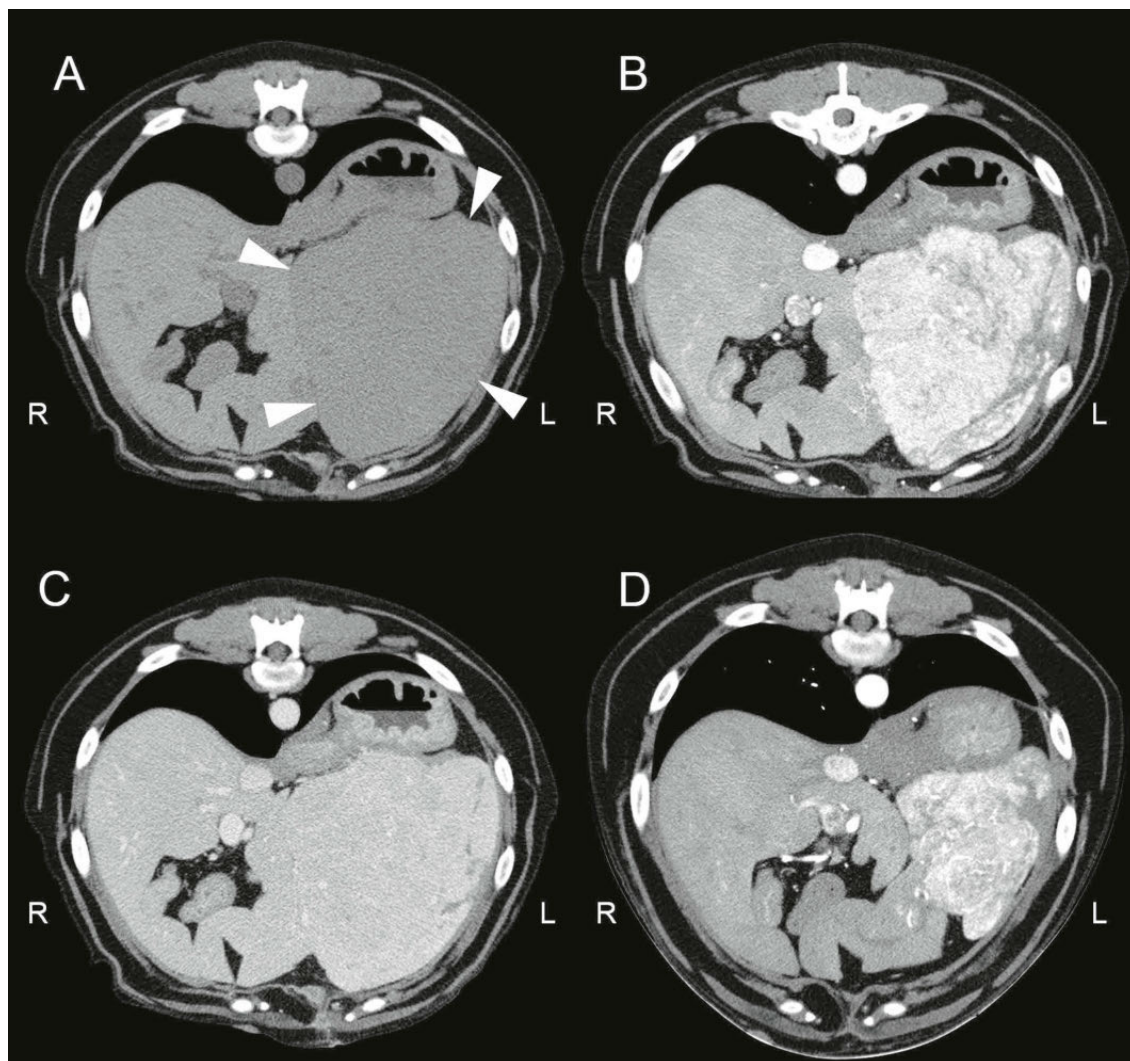


Abbildung 7: Transversale Schnitte der Computeromographie. Untersuchung des Abdomens einer Mischlingshündin mit hepatozellulärem Karzinom auf Höhe der grössten Ausdehnung der Raumforderung ausgehend vom linken, lateralen Leberlappen. **A:** Untersuchung vor i. v.-Injektion von Kontrastmittel vor Beginn der Strahlentherapie. Die scharf abgegrenzte Raumforderung (weisse Pfeilspitzen) unterscheidet sich nur diskret durch eine leicht reduzierte Attenuierung vom gesunden Lebergewebe. **B:** Untersuchung in der früh-venösen Phase nach i. v.-Injektion von Kontrastmittel vor Beginn der Strahlentherapie. Die Raumforderung unterscheidet sich durch die frühe und ausgeprägte Kontrastmittelanreicherung stark vom normalen Lebergewebe. Die Begrenzungen der Raumforderung sind weniger scharf definiert als in der Untersuchung vor Kontrastinjektion. **C:** Untersuchung in der Equilibriumphase der Kontrastmittelverteilung der Untersuchung vor Beginn der Strahlentherapie. Die Attenuierungen von Raumforderung und normalem Lebergewebe gleichen sich wieder an und die Unterscheidung zwischen Raumforderung und normalem Lebergewebe fällt wieder schwerer. **D:** Untersuchung in der früh-venösen Phase nach i. v.-Injektion von Kontrastmittel 90 Tage nach Ende der Strahlentherapie. Das Volumen der Raumforderung reduzierte sich um 61%.

rückgeführt wurde.¹⁷ Die häufigsten beschriebenen hämatologischen Veränderungen bei Patienten mit hepatozellulären Karzinomen sind eine leichtgradige Anämie (bis zu 54%), Thrombozytose (46,2%) und Leukozytose (26,8–66%).^{10,18} Häufig normalisieren sich die veränderten Werte der Hämatologie postoperativ wieder, während die Leberwerte auch 30 Tage nach der Lobektomie noch erhöht sein können.²³ Im Fall unserer Patientin war die hämatologische Veränderung eine leichte normochrome und normozytäre Anämie kurz vor der Diagnose. Auch eine Woche nach der Strahlentherapie war die Anämie stärker ausgeprägt und die Hündin zeigte eine leichtgradige Thrombozytose. Die Anämie ist in der Regel normozytär-normochrom und mit einer chronischen Erkrankung vereinbar. In Bezug auf das hepatozelluläre Karzinom konnten keine hämostatischen Anomalien festgestellt werden. Mögliche Ursachen für eine Blutungsanämie wären eine unzureichende Produktion von Gerinnungsfaktoren durch die Leber oder ein erhöhter Verbrauch von Faktoren und Thrombozyten verursacht durch abnormale Endotheloberflächen.⁴

Die Durchführung einer Computertomographie bei Lebertumoren dient sowohl der Bestrahlungsplanung als auch der Diagnostik. Das Kontrastverhalten der beschriebenen Raumforderung verdeutlicht die Wichtigkeit der Untersuchung der Leberläsionen in verschiedenen Phasen der Kontrastmittelverteilung. Je nach Kontrastverhalten der Läsion gefährdet die Reduktion des Protokolls auf eine einzige Phase die Abgrenzbarkeit der Läsion für die Therapieplanung. Mit der Charakterisierung der Läsion aufgrund des Kontrastverhaltens in den verschiedenen Phasen der Kontrastmittelverteilung wird versucht, hepatozelluläre Karzinome von Adenomen und benigner Hyperplasie zu unterscheiden. Mit Anwendung der beschriebenen Kriterien auf die vorliegende Raumforderung würde das hepatozelluläre Karzinom als Adenom oder benigne Hyperplasie eingestuft.³

Die Bedeutung der Strahlentherapie zur Behandlung von hepatozellulären Karzinomen beim Hund ist kaum beschrieben. In der Humanmedizin ist eine Totaldosis von 40 bis 60 Gy und eine Ansprechrates von ca. 65% beschrieben, wobei die Verlängerung der Überlebenszeit mit der totalen Dosis, mit welcher der Tumor behandelt wurde, korrelierte.^{12,16} In der Veterinärmedizin dagegen wurde bisher eine maximal tolerierte Dosis von 30 Gy für das normale Lebergewebe beschrieben.¹¹ Durch die hochpräzise IMRT, wie sie bei den oben beschriebenen humanen Patienten angewendet wurde, ist es möglich, das umliegende Normalgewebe bestmöglich zu schonen und gleichzeitig eine höhere Strahlendosis für die Behandlung des Tumorgewebes bei geringerem Risiko für Nebenwirkungen zu verwenden.²² Wie in der Humanmedizin beschrieben, wurde auch in der Studie von Mori et al. bei einem der sechs Hunde einen Monat nach

Ende der Bestrahlung eine Strahlentherapie induzierte Lebererkrankung (radiation induced liver disease - RILD) festgestellt. Die RILD äusserte sich mit einer 9-fach erhöhten ALT, wobei der betroffene Hund keine Symptome für diese Erkrankung zeigte und sich der veränderte Wert nach 3 Monaten wieder normalisierte.^{9,14} Bei dem in diesem Fallbericht beschriebenen Patienten traten während der Strahlentherapie akute gastrointestinale Symptome auf. Ob es sich dabei um Nebenwirkungen der Strahlentherapie oder um durch den Tumor selbst verursachte Symptome handelte war unklar, allerdings war ein Teil des anliegenden Magens im Bestrahlungsfeld, was die Symptome erklären könnte. Der Magen ist beim Menschen als sehr strahlensensitiv beschrieben: Nausea und Erbrechen können bereits während oder ein paar Stunden nach Bestrahlung auftreten. In den darauffolgenden Wochen können eine leichte, selbst-limitierende Mukositis bis hin zu Ulzera und gastrointestinale Blutungen auftreten.⁶ Allerdings werden bei Menschen auch deutlich höhere Strahlendosen verabreicht, während das hier gewählte palliative Protokoll mit 5×6 Gy eine eher tiefe Totaldosis beinhaltet. Als Spätreaktionen auf die Behandlung wurde lediglich eine Grad 1 Spätreaktion der Haut/des Fells mit Leukotrichie im Strahlenfeld festgestellt.⁸

Mit der Behandlung konnte eine partielle Remission mit einer Reduktion des Tumolvolumens um 90% und eine deutliche Verbesserung bzw. Normalisierung des Allgemeinzustandes 12 und 18 Monate nach Ende der Strahlentherapie erreicht werden.

Zusammenfassend sollen massive hepatozelluläre Karzinome beim Hund, wenn immer möglich, chirurgisch entfernt werden, um die bestmögliche Prognose zu erreichen. Das Risiko für intraoperative Komplikationen sollte bei der Wahl der Therapieoption jedoch berücksichtigt und mit dem Patientenbesitzer diskutiert werden. Die Bestrahlung von inoperablen hepatozellulären Karzinomen beim Hund kann als sichere, wenig invasive und effektive lebensverlängernde alternative Therapieoption in Betracht gezogen werden.

Vorbereitung und Durchführung der Strahlentherapie

Computertomographische Planungsaufnahme

Für die Strahlentherapieplanung wurden in Allgemeinanästhesie eine Computertomographie (CT) Untersuchung des Abdomens durchgeführt (Brilliance CT 16-slice, Philips, Zürich, Schweiz).²⁰ Um die Lagerung bei den folgenden Bestrahlungsbehandlungen exakt reproduzieren zu können, wurde der Patient in sternaler Position mit ausgestreckten Vorder- und Hinterglied-

Massives inoperables hepatozelluläres Karzinom bei einem Hund behandelt mittels intensitätsmodulierter Strahlentherapie

M. Toyloy, N. Tresch et al.

Massives inoperables
hepatocelluläres
Karzinom bei einem Hund
behandelt mittels
intensitätsmodulierter
Strahlentherapie

M. Toyloy, N. Tresch et al.

massen in einem Vakuumkissen immobilisiert (BlueBag BodyFix, Elektra AB, Stockholm, Schweden). Folgende Parameter wurden für die CT-Untersuchung des Abdomens verwendet: 120 kVp, 280 mA; pitch, 0,68; Rotationszeit 1 Sekunde; und Detektorkollimation $16 \times 0,75$ mm, mit einer an die Körpergrösse angepassten Bildgrösse. Die Untersuchung wurde in der venös-angiographischen Phase und im Equilibrium nach i.v.-Injektion eines jodhaltigen Kontrastmittels (Accupaque 350, 350 mg/ml, GE Health-care, Glattbrugg, Schweiz, 2 ml/kg Körpergewicht) wiederholt. Die Rohdaten wurden in Imm-Schnitten mit einem Inkrement von 0,5 rekonstruiert. Die Beurteilung erfolgte mit den Fenstereinstellungen (Fensterbreite/Fensterebene) 400/40 für die Weichteile und 2000/300 für die Knochen.

Strahlentherapie

Die Behandlungsplanung wurde mit der Eclipse External Beam Planungssoftware unter Anwendung des AAA-Algorithmus (10.0.28) und Heterogenitätskorrektur durchgeführt. Für die Bestrahlungsplanung wurde auf den Präkontrast-CT-Aufnahmen das Tumervolumen und die umliegenden Risikoorgane (Milz, Rückenmark, rechte

und linke Nieren, Magen, Lungen, Leber und Oesophagus) eingezeichnet. (Abb. 1) Die Postkontrast-CT-Bilder wurden mittels Co-Registrierung hinzugezogen, um das Einzeichnen auf den nativen (zur Bestrahlungsberechnung notwendigen) Aufnahmen zu vereinfachen. Das makroskopische Tumervolumen (gross tumor volume – GTV) konnte in den Postkontrast-Bildern gut abgegrenzt und eingezeichnet werden. Ein klinisches Zielvolumen (clinic target volume – CTV), das eine mögliche Tumorfiltration mit einschliesst, wurde isotropisch mit 4mm gleichmässig um das GTV hinzugefügt. Dieses Volumen wurde dann isotropisch um 6 mm erweitert, um das Planungszielvolumen (planning target volume – PTV) zu definieren, welches kleine Positionierungsungenauigkeiten oder Bewegung durch die Atmung mit einschliesst. Eine Abdeckung des Planungszielvolumens mit $\geq 95\%$ der verschriebenen Dosis von 30 Gy wurde angestrebt. Im Bereich des Magens wurde bewusst eine leichte Unterdosierung in Kauf genommen, um das Risiko für Nebenwirkungen zu minimieren. Die Bestrahlung wurde mit hochpräziser, intensitätsmodulierter Strahlentherapie (intensity-modulated radiation therapy-IMRT) geplant.^{5,19}

Carcinome hépatocellulaire massif non résecable chez un chien traité par radiothérapie à modulation d'intensité

Ce rapport décrit le cas d'une chienne de race mixte, stérilisée, âgée de 12 ans et référée pour traitement d'un important carcinome hépatocellulaire inopérable. Une tomodynamométrie (TDM) a confirmé les résultats échographiques et laparoscopiques antérieurs, à savoir une grande masse mal définie sur la partie gauche et centrale du foie. De multiples biopsies ont confirmé le diagnostic de carcinome hépatocellulaire. En raison de l'étendue de la tumeur, de l'association à la veine cave caudale et du risque élevé associé d'hémorragies peropératoires, on a renoncé à une résection de la masse et un traitement radiothérapeutique a été choisi. Le chien a subi une radiothérapie (RT) avec un accélérateur linéaire de 6 MV avec 5×6 Gy, dose totale 30 Gy. Lors des examens de suivi, trois mois et un an après le traitement, le chien présentait un état normal et avait une alanine-amino-transférase (ALT) et une phosphatase alcaline (PA) normales. La taille de la tumeur mesurée lors des examens tomodynamométriques avait diminué de 61% respectivement de 90%. Deux ans après la radiothérapie, le chien présente un état général normal et les enzymes hépatiques sont dans la norme.

Mots clés: chien, foie, néoplasie, IMRT, HCC

Carcinoma epatocellulare massivo inoperabile in un cane trattato con radioterapia a intensità modulata

Questo caso clinico descrive un cane di razza mista femmina sterilizzato di 12 anni che è stato riferito per un grande carcinoma epatocellulare inoperabile. La tomografia computerizzata (TC) ha confermato i precedenti reperti ecografici e laparoscopici di una grande massa lobulata e indistinta a sinistra e al centro del fegato. La diagnosi di carcinoma epatocellulare è stata fatta attraverso diverse biopsie. L'asportazione chirurgica non è stata possibile a causa della sua posizione in diversi lobi del fegato e della sua vicinanza alla vena cava caudale. Il cane è stato trattato con radioterapia con acceleratore lineare 6 MV con 5×6 Gy, dose totale 30 Gy. Agli esami di follow-up a tre mesi e un anno dopo la terapia, il cane presentava condizioni normali e aveva dei valori normali di alanina-amino-transferasi (ALT) e di fosfatasi alcalina (AP). La dimensione del tumore, misurata durante gli esami TAC, era diminuita del 61% e risp. del 90%. Oggi, a due anni dalla fine della radioterapia, la cagna ha una condizione generale normale e i valori del fegato sono nella norma.

Parole chiave: cane, fegato, neoplasia, IMRT, HCC

Literaturnachweis

- 1 Cheng SH, Lin YM, Chuang VP, et al. A Pilot Study of Three-Dimensional Conformal Radiotherapy in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 1999;14(10):1025–1033.
- 2 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New Response Evaluation Criteria in Solid Tumours: Revised Recist Guideline (Version 1.1). *European journal of cancer*. 2009;45(2):228–247.
- 3 Fukushima K, Kanemoto H, Ohno K, et al. Ct Characteristics of Primary Hepatic Mass Lesions in Dogs. *Vet Radiol Ultrasound*. 2012;53(3):252–257.
- 4 Hammer AS, Sikkema DA. Hepatic Neoplasia in the Dog and Cat. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 1995;25(2):419–435.
- 5 International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (Imrt) (Report 83). In. Oxford University Press, Oxford 2010.
- 6 Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA, et al. Radiation Dose–Volume Effects in the Stomach and Small Bowel. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2010;76(3):S101–S107.
- 7 Kouloulis V, Mosa E, Georgakopoulos J, et al. Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma in Patients Unfit for Resection, Ablation, or Chemotherapy: A Retrospective Study. *ScientificWorldJournal*. 2013;2013:780141.
- 8 Ladue T, Klein MK. Toxicity Criteria of the Veterinary Radiation Therapy Oncology Group. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 2001;42(5):475–476.
- 9 Liang S-X, Zhu X-D, Xu Z-Y, et al. Radiation-Induced Liver Disease in Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy for Primary Liver Carcinoma: The Risk Factors and Hepatic Radiation Tolerance. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2006;65(2):426–434.
- 10 Liptak JM, Dernell WS, Monnet E, et al. Massive Hepatocellular Carcinoma in Dogs: 48 Cases (1992–2002). *J Am Vet Med Assoc*. 2004;225(8):1225–1230.
- 11 Liptak JM, MVetClinStud F, Dernell WS, Withrow SJ. Liver Tumors in Cats and Dogs. *Sarcoma*. 2004;36(64):0.
- 12 Liu M-T, Li S-H, Chu T-C, et al. Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma Patients Who Had Failed with or Were Unsuitable for Transcatheter Arterial Chemoembolization. *Japanese journal of clinical oncology*. 2004;34(9):532–539.
- 13 Matsuyama A, Takagi S, Hosoya K, et al. Impact of Surgical Margins on Survival of 37 Dogs with Massive Hepatocellular Carcinoma. *N Z Vet J*. 2017;65(5):227–231.
- 14 Mori T, Ito Y, Kawabe M, et al. Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy for Inoperable Massive Hepatocellular Carcinoma in Six Dogs. *J Small Anim Pract*. 2015;56(7):441–445.
- 15 Oishi Y, Tani K, Taura Y. Transcatheter Arterial Embolisation in Four Dogs with Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Small Animal Practice*. 2019;60(12):761–766.
- 16 Park HC, Seong J, Han KH, Chon CY, Moon YM, Suh CO. Dose-Response Relationship in Local Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2002;54(1):150–155.
- 17 Patnaik AK, Hurvitz AI, Lieberman PH. Canine Hepatic Neoplasms: A Clinicopathologic Study. *Vet Pathol*. 1980;17(5):553–564.
- 18 Patnaik AK, Hurvitz AI, Lieberman PH, Johnson GF. Canine Hepatocellular Carcinoma. *Vet Pathol*. 1981;18(4):427–438.
- 19 Rohrer Bley C, Meier VS, Besserer J, Schneider U. Intensity-Modulated Radiation Therapy Dose Prescription and Reporting: Sum and Substance of the International Commission on Radiation Units and Measurements Report 83 for Veterinary Medicine. *Vet Radiol Ultrasound*. 2019;60(3):255–264.
- 20 Rossi F, Körner M, Suárez J, et al. Computed Tomographic-Lymphography as a Complementary Technique for Lymph Node Staging in Dogs with Malignant Tumors of Various Sites. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 2018;59(2):155–162.
- 21 Selmic LE. Hepatobiliary Neoplasia. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*. 2017;47(3):725–735.
- 22 Takeda A, Oku Y, Sanuki N, et al. Dose Volume Histogram Analysis of Focal Liver Reaction in Follow-up Multiphasic Ct Following Stereotactic Body Radiotherapy for Small Hepatocellular Carcinoma. *Radiotherapy and Oncology*. 2012;104(3):374–378.
- 23 Vatnikov Y, Vilkovskiy I, Kulikov E, et al. Size of Canine Hepatocellular Carcinoma as an Adverse Prognostic Factor for Surgery. *J Adv Vet Anim Res*. 2020;7(1):127–132.

Massives inoperables
hepatozelluläres
Karzinom bei einem Hund
behandelt mittels
intensitätsmodulierter
Strahlentherapie

M. Toyloy, N. Tresch et al.

Korrespondenzadresse

Carla Rohrer Bley
Abteilung Radio-Onkologie
Departement für Kleintiere
Vetsuisse Fakultät Universität Zürich
Winterthurerstrasse 260
CH-8057 Zürich
Telefon: +41 44 635 84 87
E-Mail: crohrer@vetclinics.uzh.ch